

нарушений сократительной активности сердца и сосудов при экспериментальном сахарном диабете.

Для дополнительного подтверждения этой гипотезы мы провели попытку коррекции выявленных нарушений у крыс с стрептозотоциноиндуцированным диабетом с помощью L-аргинина. Введение предшественника биосинтеза оксида азота L-аргинина привело к частичному восстановлению всех нарушенных реакций и снижению кислородной стоимости работы миокарда и сосудистых гладких мышц.

Полученные результаты указывают на то, что одним из механизмов нарушения сердечно-сосудистой реактивности при сахарном диабете является снижение синтеза оксида азота.

#### *Литература*

1. Bagi Z., Koller A., Kaley G. Superoxide-NO interaction decreases flow- and agonist-induced dilations of coronary arterioles in Type 2 diabetes mellitus // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* - 2003. - V. 285, № 4. - P. H1404 - H1410.

2. Pieper G.M. Review of Alterations in Endothelial Nitric Oxide Production in Diabetes: Protective Role of Arginine on Endothelial Dysfunction // *Hypertension* - 1998. - V. 31, № 5. - P. 1047 - 1060.

3. Pieper G.M., Dondlinger L.A. Plasma and Vascular Tissue Arginine Are Decreased in Diabetes: Acute Arginine Supplementation Restores Endothelium-Dependent Relaxation by Augmenting cGMP Production // *J Pharmacol Exp Ther* - 1997. - V. 283, № 2. - P. 684 - 691.

## **ФЕНОМЕН PRECONDITIONING И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ**

**Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Золотухина С.Ф.**

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,  
Беларусь*

Феномен preconditioning (адаптация к прерывистой ишемии), описанный в 1986 г. Murry et al. [1], привлекает к себе внимание клиницистов и экспериментаторов, так как открывает перспективы активной профилактики серьезных кардиоваскулярных осложнений. В то же время интимный механизм этого феномена остается не изученным, несмотря на многочисленные исследования. Надо учесть, что феномен подразделяется на ранние проявления (классический preconditioning) и так называемое «второе окно» [2], эффект которого проявляется через 24-72 часа.

К настоящему времени установлено, что в этом феномене задействованы не только кардиомиоциты, но и структуры эндотелия коро-

нарных артерий [3]. Если ишемическое реперфузионное повреждение клеток эндотелия сопровождается снижением NO-зависимой релаксации, то в процессе классического preconditioning имеют место существенные сдвиги со стороны функций тромбоцитов и нейтрофилов [4]. Это ведет к ингибированию активации нейтрофилов и быстрой адгезии [5] их к эндотелиальным клеткам [6]. Фактически в основе раннего кардиопротективного эффекта лежит улучшение функции эндотелия и продукции NO. Предполагают, что одновременное влияние аденозина, брадикинина, простагландина способствует открытию Катф-каналов, что способствует переходу на стадию «второго окна» preconditioning [7].

С этой точки зрения изучение феномена preconditioning может служить косвенным индикатором интимных процессов, происходящих в эндотелии коронарных артерий. Это открывает дорогу для клиницистов, позволяя оценивать функцию эндотелия не только с помощью традиционной манжеточной пробы, но и с помощью феномена preconditioning. При этом можно не только количественно оценивать функцию эндотелия, но и, что очень важно, наметить пути для перспектив клинического использования тех или иных фармакологических вмешательств, имитирующих феномен preconditioning.

Фармакологическая имитация эффекта preconditioning, начатая с работ J. Parat [8], продолжается и в последующие годы. К настоящему времени наибольшее количество исследований в этом направлении выполнено с аденозином и селективными агонистами его рецепторов [9]. Аденозин, как мощный вазодилататор и предшественник аденозиновых нуклеотидов с успехом применяется в качестве компонента кардиоплегических растворов в кардиохирургии [10]. Под его влиянием улучшается восстановление насосной функции сердца и снимается необходимость использования высоких доз инотропных препаратов в период реперфузии. Более перспективным подходом является использование селективных агонистов аденозиновых рецепторов. Вызывает интерес изучение влияния на феномен preconditioning дипиридамола, который, являясь конкурентным ингибитором фермента аденозиндезаминазы, способствует эндогенной аккумуляции аденозина непосредственно в миокарде [11]. Результаты исследований, проведенных В.В. Тодосийчуком и В.А. Кузнецовым [12], свидетельствуют о повышении толерантности миокарда к ишемии при повторных велоэргометрических пробах с интервалом 15 минут, проведенных на фоне приема внутрь дипиридамола в дозе 75 мг, и характеризуют потенцирующее влияние этого препарата на феномен preconditioning. Очевидно, что такое действие дипиридамола напрямую связано с его влияни-

ем на уровень тканевого аденозина, эффекты которого зависят от дозы: в высоких концентрациях происходит активация низкоспецифических  $A_2$  – аденозиновых рецепторов коронарных артериол, что приводит к их выраженной вазодилатации и вызывает феномен «межкоронарного обкрадывания» миокарда [13]. Низкие дозы дипиридамола, напротив, могут оказывать на миокард противоишемическое действие, связанное с медленной аккумуляцией аденозина в миокард и активацией высокоспецифических  $A_1$ - и  $A_3$ -аденозиновых рецепторов, расположенных в мембранах кардиомиоцитов [13], что позволяет использовать прием дипиридамола внутрь в качестве ишемического кардиопротектора.

Весьма перспективным представляется имитирующее воздействие открывателей  $K_{атф}$ -каналов и ингибиторов  $Na/H$ -обмена (никорандила и карипорида), связанное с уменьшением входа ионов  $Ca^{2+}$  в клетки и снижением распада макроэргических фосфатов при длительной ишемии. [14]. Эта перспективная форма защиты миокарда обеспечивает гиперполяризацию мембран кардиомиоцитов, что более эффективно сохраняет внутриклеточный метаболизм.

В качестве примера приведем полученные нами данные, основанные на изучении больных ИБС, направленных для кардиохирургического лечения в РНПЦ «Кардиология» и прошедших полный курс клинического обследования, при этом проводилась коронаровентрикулография, стресс-эхокардиография, картирование ЭКГ, изучение сократительной функции миокарда с помощью модифицированной пробы 6-минутной ходьбы (6MWT).

Для выявления феномена preconditioning использовалась предложенная нами ранее парная нагрузочная проба [15], где между первой и повторной нагрузками предлагался интервал 30 минут.

#### *Материал и методы исследования*

В исследование было включено 54 больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда с ХСН II-IV по классификации NYHA (ФВ ЛЖ  $43,3 \pm 3,3\%$ ) в возрасте от 42 до 63 лет (средний возраст  $56,7 \pm 4,5$  лет). Больные находились в кардиохирургическом отделении для последующей реваскуляризации миокарда. В процессе проведения парных тестов 6MWT проводилось краткосрочное холтер-мониторирование. Определялись дистанция (S, м) и время (t, с) ходьбы, до наступления рассогласования величины нагрузки с направленностью трендов ЧСС (дистанция-1) и дистанция до максимального смещения сегмента ST (дистанция-2). Рассчитывались работа (A, Дж) по формуле (Cavagna G.F., 1976)  $A=m \cdot (0,657 \cdot t + 1,19 \cdot S)$ , где m-масса тела (кг); мощность

$W=A/t$  (ватт); показатель метаболической стоимости по формуле (N.Valeur, 2005):  $MET=(13W/m+3,5)/3,5$ ; индекс адаптации (ИА) как отношение параметров работы, мощности и MET при повторной нагрузке к первой по формуле:  $IA=(MET_2-MET_1)/MET_1$ . Если величина ИА была более 1, то это трактовалось как наличие резерва адаптации и, напротив, при величине ИА менее 1 - как истощение резерва адаптации. По результатам предоперационного обследования выделены основная группа (n=40) и группа риска (n=14), которые нуждались при хирургической реваскуляризации во вспомогательном кровообращении, инотропной поддержке, течение послеоперационного периода сопровождалось тяжелыми аритмиями.

Исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса проводилось по стандартной методике [16] с использованием ультразвука высокого разрешения 7,5 МГц с помощью аппарата АУ-3 «Раёт-пег». Измеряли диаметр и скорость потока крови в плечевой артерии и их изменения в ответ на реактивную гиперемию (РГ) и сублингвальный прием нитроглицерина (НТГ). Признаком дисфункции эндотелия считали расширение артерии менее чем на 10% от исходного диаметра [17]. Определяли показатель дисфункции как разницу между процентом изменения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина и реактивную гиперемию [18]. Также рассчитывали коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига [19].

### Результаты исследования

Результаты обследования с применением парных тестов 6 MWT представлены в таблице:

Параметры		Основная группа		Группа риска	
		I тест	II тест	I тест	II тест
Сократительный резерв	S-1, м	242,9 ± 75,2	292,6 ± 67,1	194,3 ± 92,9	134,3 ± 83,5
	A-1, Дж	37732 ± 11062	45299 ± 10278**	30216 ± 12227	20706 ± 1327*
	MET-1	7,98 ± 3,3	8,26 ± 4,2*	7,26 ± 3,1	6,87 ± 2,8*
	ИА-1	1,2		0,68*	
Коронарный резерв	S-2, м	249,1 ± 44,1	231,7 ± 43,2	206,1 ± 103,2	115,1 ± 25,2
	A-2	30595 ± 12205	39593 ± 16441*	27100 ± 11557	17613 ± 8800*
	MET-2	8,54 ± 4,4	8,77 ± 4,5	8,2 ± 3,9	4,9 ± 1,1**
	ИА-2	1,3		-0,65**	

Примечание: достоверность различий между 1 и 2 тестом: \*-p<0,01; \*\*.-p<0,001.

При втором тестировании выполненная работа, затраченная мощность, метаболическая стоимость и индекс адаптации в основной группе увеличивались, а в группе риска уменьшались. Эти данные говорят о высокой адаптационной способности в основной группе, что

подтверждено клиническим наблюдением в послеоперационном периоде, протекающем без осложнений и, напротив, истощение адаптационных возможностей в группе риска, сопровождалось такими осложнениями, как потребность во вспомогательном кровообращении и инотропной поддержке, жизнеугрожающими нарушениями ритма.

При исследовании эндотелиальной функции обнаружены достоверные различия в состоянии эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных основной группы и группы риска.

Таблица

Параметры эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса представлены в таблице:

Параметр	Основная группа	Группа риска
Исходный диаметр, мм	3,0±0,06	3,1±0,07
Реакция на РГ, мм	0,30±0,02 (10%)*	0
Реакция на НТГ, мм	0,80±0,04 (27%)*	0,3±0,02 (9,7%)
Показатель дисфункции эндотелия, %	17%*	9,7%
Коэффициент чувствительности к напряжению сдвига	0,37*	0

Примечание: достоверность различий между основной группой и группой риска \* -  $p < 0,05$

У пациентов группы риска наблюдалось выраженное нарушение эндотелийзависимой вазодилатации в виде резкого снижения реакции сосудов на «напряжение сдвига» во время пробы с РГ, а также снижение эндотелийнезависимой реакции на прием нитроглицерина, свидетельствующее об истощении компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. Тогда как у пациентов основной группы регистрировался прирост диаметра плечевой артерии в фазу РГ на 10% ( $p < 0,05$ ), а после приема НТГ на 27% ( $p < 0,01$ ), что подтверждает наличие сохраненной дилатирующей способности эндотелия. При сопоставлении показателей сократительного и коронарного резервов адаптации и показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса выявлено соответствие между состоянием адаптационных резервов миокарда, коронарного русла и реакцией периферических сосудов.

#### *Обсуждение результатов исследования*

Приведенные данные позволяют, во-первых, подтвердить предложенный алгоритм количественной оценки феномена preconditioning. Это позволяет перейти к целенаправленному процессу управления реабилитационными и фармакотерапевтическими процессами в кли-

нических условиях. Во-вторых, это расширяет диапазон изучения адаптационных процессов, основы которых были заложены фундаментальными исследованиями школы Ф.З. Меерсона [20].

В-третьих, предложенная методика расширяет сферу фармакологической имитации процесса адаптации к прерывистой ишемии. Сюда входит не только использование открывателей  $K_{атф}$ -каналов, что пока мало доступно для отечественных исследователей, но и применение дипиридамола, что может означать своеобразный ренессанс в клинических показаниях для применения этого препарата [12].

В-четвертых, важно подчеркнуть, что изучение феномена preconditioning обозначает своеобразный мост между клиницистами-кардиологами и клиническими патофизиологами, изучающими функцию эндотелия, механизмы ауторегуляции и стресс-лимитирующие системы организма [21].

#### *Литература*

1. Murry C.E., Jennings R.B., Reiner K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation* - 1986. - 74 -P. 1124-1136
2. Marber M.S., Latchman D.S., Walker J.M., Yellon D.M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance in myocardial infarction // *Circulation*.- 1993.-88.-P. 1264-1272.
3. Kaeffer N., Richard V., Francois A. et al. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats // *Am. J. Physiol.*-1996.- 271- P. 842-849.
4. Gryglewski R.J., Palmer R.M.J., Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*; 1986.- 320.- P.454-460.
5. Kubes P., Suzuki M., Granger D.N., Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc.Natl. Acad. Sci. USA*.-1991.-88.-4651-4655.
6. Thiagarajan R.R., Winn R.K., Harlan J. M. The role of leukocyte and endothelial adhesion molecules in ischemia-reperfusion injury // *Thromb Haemost.* - 1997.- 78.- P. 310-314.
7. Lande K., Beauchamp Ph, Thnillez Ch. et al. Endothelial protective effect of preconditioning // *Cardiovasc.Research*.- 55.- (2002).- P.466-473.
8. Parrat J. R. Protection of the heart by ischemic preconditioning: mechanisms and possibilities for pharmacological exploitation // *Trends Pharmacol. Sci.*- 1994.- 15.- P. 19-25.
9. Doenst T., Taegmeyer H. Ischemic preconditioning – from bench to bedside // In: *Ischemia-reperfusion injury in Cardiac Surgery*. Ed.F. Beyersdorf. Landes Biosci.- 2001.- P.106-124.
10. Mentzer R.M., Rakko P.S., Molina-Viamonte V. Safety, tolerance, and efficacy of adenosine as an additive to blood cardioplegia in humans during coronary artery bypass surgery// *Am. J. Cardiol.*- 1997.- 79.-P. 38-43.
11. Kitakaze M., Minamino T., Node K. et al. Adenosine and cardioprotection in the diseased heart. *Jpn Circulat J.*- 1999.- 63.-P. 231-243.
12. Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А. Влияние дипиридамола на феномен

ишемического прекондиционирования у больных ишемической болезнью сердца при проведении парных велоэргометров. Кардиология - 2005 - №9 - С.23-25.

13. Tomassi S., Carluccio E., Bentivoglio M. et al. Low-dose dipyridamole infusion acutely increases exercise capacity in angina pectoris a double-blind, placebo controlled crossover stress echocardiographic study// J Am. Coll Cardiol.- 2002.- 35.-P. 83-88.

14. Dana A., Yellon D.M. ATP dependent K<sup>+</sup> channel: a novel therapeutic target in unstable angina // Eur Heart J - 1999 - 20 - P.2-5.

15. Сидоренко Г.И., Русецкая В.Г., Ковальчук Ю.А. Способ определения динамики восстановления физической работоспособности больных инфарктом миокарда // Авт. свид. № 1362444 А 61В 5/02.

16. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.- 1992.- 340.- P. 1111-1115.

17. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // Clin Cardiol.- 1997.- 20.- P. 426-432.

18. Затейщиков Д.А., Манухина Л.О., Кудряшова О.Ю., Баринов В.Г. и соавт. Функциональное состояние эндотелия у больных АГ и ИБС // Кардиология.- 2000.- №6-с. 14-17.

19. Иванова О.В. Состояние эндотелийзависимой вазорегуляции и некоторые показатели гемостаза больных с факторами риска с клиническими проявлениями атеросклероза // Автореф. дис. канд. мед. наук.-М.- 1997.-25с

20. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам.// М.- Медицина -1988- с.253.

21. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия - 1998.- т.63.- вып.7- с. 992-1006.

## PHYSICAL INACTIVITY CAUSES ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Suvorava T.<sup>1,2</sup>, Lauer N.<sup>2</sup>, Kojda G.<sup>2</sup>

*Belarusian State Medical University<sup>1</sup>, Belarus;  
Institut fuer Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
Heinrich-Heine-Universitaet<sup>2</sup>, Germany*

Recent studies have linked exercise training to increased bioavailability of vascular nitric oxide (NO) and to improved endothelial function in patients with cardiovascular disorders. The effects of physical inactivity on normal vascular endothelial function are not known. We speculated that an impairment of endothelial function may be a factor associated with a sedentary lifestyle in healthy individuals and investigated if physical inactivity impacts on endothelial function in young normal mice.